Aus der Abteilung
für klinische Neurophysiologie
der Freien Universität Berlin
am Klinikum Charlottenburg

Leiter: Prof. Dr. St. Kubicki

SYNERGISTISCHE UND ANTAGONISTISCHE EIGENSCHAFTEN VON MORPHIN, FENTANYL UND PENTAZOCIN

Elektroenzephalographische Untersuchungen am Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Detlef Bartel aus Königsberg

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0090

Aus der Abteilung
für klinische Neurophysiologie
der Freien Universität Berlin
am Klinikum Charlottenburg

Leiter: Prof. Dr. St. Kubicki

SYNERGISTISCHE UND ANTAGONISTISCHE EIGENSCHAFTEN VON MORPHIN, FENTANYL UND PENTAZOCIN

Elektroenzephalographische Untersuchungen am Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Detlef Bartel aus Königsberg

Referent: Prof. Dr. St. Kubicki

Korreferent: Prof. Dr. D. Bente

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2o.9.1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	5
I. Versuch	9
II. Versuch	11
III. Versuch	13
IV. Versuch	15
V. Versuch	17
VI. Versuch	19
VII. Versuch	21
VIII. Versuch	23
Zusammenfassung	25
Abbildungen	30
Schlußwort	40
Diskussion	42
Zusammenfassung	44
Literatur	45

Einleitung

Die Problematik der Schmerzbehandlung mit Morphin und seinen analgetisch ebenfalls stark potenten Derivaten liegt vor allem in der hohen Sucht-Rate. Die Erforschung analgetischer Wirkungsmechanismen mit dem Ziel der Ausschaltung dieser unerwünschten Nebenwirkung liegt im Interesse der Entwicklung neuer wirkungsvollerer Medikamente.
Allgemein gilt, daß hochwirksame Analgetika dieser Reihe auch eine hohe Abhängigkeit bewirken.

So wurde mit Fentanyl ein Medikament entdeckt, dessen analgetische Potenz die des Morphins etwa 100 mal übertrifft (20), das jedoch aufgrund seiner erheblichen Atemdepression nur (19) unter den besonderen Bedingungen der Anaesthesie angewendet werden kann.
Sucht kommt deshalb selten vor.
EEG-Ableitungen während der Neuroleptanalgesie ergaben nun, daß Fentanyl neben seiner analgetischen Wirkung auch eine narkotische Komponente besitzt. Schon 1962 zeigten DE CASTRO und MUNDELER (3), daß unmittelbar nach der Gabe von Fentanyl Frequenzverlangsamungen bis in den δ-Bereich (0,5-3/sec) hinein auftraten. KUBICKI und Mitarbeiter konnten diese Ergebnisse zwei Jahre später in eigenen Untersuchungen bestätigen (10, 11, 14, 21) und nachweisen, daß 25 Sekunden nach Injektion von

Fentanyl Frequenzerniedrigungen erscheinen, die annähernd eine Viertelstunde bestehen bleiben, um dann für den Rest der Neurolept-analgesie einem bemerkenswert stabilen α-Rhythmus Platz zu machen. Sie interpretierten als erste diese Phase als Ausdruck eines narkotischen Zustandes. Diese Vermutung wurde später durch elektro-klinische Vergleichsuntersuchungen bestätigt (21).

Nach intravenöser Verabreichung tritt der maximale Fentanyl-Effekt beinahe sofort auf (8).
Beim Kaninchen stellte sich bei genügend hohen Fentanyldosen und schneller intravenöser Applikation meist ein Head-drop ein. Im Gegensatz zum menschlichen EEG fanden sich bei den Tieren neben den δ-Wellen auch noch starke Spindelbildungen.
In Tierversuchen ließ sich die inhibitorische Wirkung des Fentanyls außerdem in einer völligen Auslöschung des postrotatorischen Nystagmus und in einer erheblichen Latenzverzögerung der somato-sensorisch evozierten Potentiale beobachten (12, 13). In diesen Versuchen konnte gleichzeitig aufgezeigt werden, daß die Fentanyl-Effekte nach Applikation von Lorfan oder Pentazocin aufgehoben werden (15).

Der Entwicklung des Pentazocin lag die Idee zugrunde, aus der Reihe der Morphinantagonisten eine Substanz aufzubauen, die die analgetische Wirkung der Antagonisten verstärkt aufweist, aber die antagonistische Komponente behält.

Man erhoffte, damit die Suchtgefahr erheblich zu verringern. So besitzt Pentazocin etwa 1/50 der morphinantagonistischen Wirkung des Nalorphins und etwa 1/3 der analgetischen Morphinwirkung (20). Die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden (6). Der Pentazocinentzug führt nur selten zu Störungen (22), die entschieden schwächer als beim Morphinentzug sind (9). Dagegen ruft Pentazocin bei Morphinabhängigen Entzugserscheinungen hervor (2, 4) und eignet sich somit nicht als Ausstiegsdroge bei Abhängigen (1, 22).

Elektroencephalographische Untersuchungen ergaben (16), daß Pentazocin in geringer Dosierung einen dämpfenden Effekt besitzt, der sich in einer Zunahme im ϑ- und δ-Frequenzbereich bemerkbar macht. Höhere Dosen führen dagegen intravenös appliziert zu exzitatorischen Desynchronisations-Phänomenen. Ein Dämpfungseffekt wird erst sekundär sichtbar.

Elektroneurophysiologische Untersuchungen zeigten, daß Fentanyl mit der stärksten analgetischen Wirkung auch die stärkste - wenn auch nicht am längsten dauernde - dämpfende, d.h. narkotische Wirkung verbindet. Morphin liegt etwa in der Mitte zwischen Fentanyl und Pentazocin. Letzteres zeigt zwar eine schwächere Analgesie als die beiden anderen Vergleichssubstanzen, aber eine sehr viel geringere, vor allem erst sekundär nach einer Exzitation dämpfende Wirkung.

Der folgende Beitrag soll nun die Fragen beantworten, ob

1. Morphin und Fentanyl einen additiven dämpfenden Effekt aufweisen oder eventuell untereinander doch antagonistische Wirkungen entfalten und ob
2. Pentazocin auch gegenüber Morphin jene deutlichen antagonistischen Wirkungen aufweist, wie gegenüber Fentanyl.

Material und Methodik

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an insgesamt 4 Kaninchen verschiedener Rassen und beiderlei Geschlechtes durchgeführt. Die Tiere wogen zwischen 4 und 5 kg. Jedes Tier nahm an zwei verschiedenen Versuchen teil, zwischen denen jeweils ein Zeitraum von mehreren Tagen lag. Insgesamt fanden acht Versuche statt.

2. Techniken

Die EEG-Ableitung erfolgte nach der Methode von SCHAEFER und KUBICKI mit in die Schädelkalotte eingeschraubten nicht-isolierten Silberelektroden. In Lokalanaesthesie wurden ein 4 x 3 cm großer Hautlappen über dem Kaninchenschädel herauspräpariert und nach sorgsamer Entfernung des Periostes beidseits 5 mm neben der Sutura sagittalis und jeweils 2 mm vor und 8 mm hinter der Sutura coronaris Löcher in die Kalotte gebohrt und Silberelektroden eingeschraubt. Zum Schutz von Kalotte und Elektroden wurde der skalpierte Schädel mit einer Paladur-Schicht ausgegossen.

3. Apparaturen

Die Registrierung erfolgte auf einem 8-Kanal-Elektroenzephalographen der Firma Schwarzer

mit einer Verstärkung von 100 µV = 3 mm,
bei einer Zeitkonstanten von 0,3 und einem
Filter von 30.
Die Ableitung wurde gleichzeitig im Analog-
Digital-Verfahren auf einem Bandspeichergerät
der Firma Johne und Reilhöfer aufgezeichnet.
Mit einer PDP 12 der Firma Digital-Equipment-
Corporation errechneten wir über vier 8-Sekunden-
Sequenzen gemittelt die Leistungsspektren, die
auf ein DEC-Tape gespeichert wurden. Die Spektren
umfassen in 0,25 Hz-Abständen Frequenzen von
0,25 - 31,75 Hz.
Um die Reflexionen höherer Frequenzen zu vermeiden,
wurden zwischen Bandspeichergerät und Rechner ein
Low-pass-active-filter (Butterworth) der Firma
Burr-Brown geschaltet.
Während der Analyse wurde über einen Speicher-
oszillographen eine Aufdeckung von Artefakten
vorgenommen. Artefakt-verdächtige Spektren wurden
markiert und später gelöscht. Die fehlenden Spektren
fallen in den Abbildungen durch größere Abstände auf.
Die erstellten Leistungsspektren wurden in zeitlicher
Folge im Abstand von 4 Plotter-steps übereinander
geschrieben. Dadurch wird die zweite nach hinten
gehende Abszisse zur Zeitachse. Um jedoch die
teilweise Verdeckung der späteren Spektren durch
vorangegangene höhere Gipfel zu mildern, wurde
jedes folgende Power-Spektrum um 0,25 Hz nach
rechts verschoben.

So entstand eine schräg versetzte Zeitachse, die eine weit bessere Übersicht über die Veränderungen während des Versuchsablaufes bietet.

4. Medikamente und Dosierungen

Sämtliche Medikamente wurden in die Ohrvenen der Kaninchen injiziert.

Morphin wurde in einer relativ hohen Dosierung von konstant 20 mg appliziert, um eindeutige elektroenzephalographische Dämpfungsphänomene zu erhalten.

Fentanyl wurde mit gleichbleibend 0,1 mg ebenfalls recht hoch dosiert, um einen starken hypnotischen Effekt zu garantieren.

Pentazocin kam in einer konstant hohen Dosis von 20 mg zur Anwendung.

Injektionsgeschwindigkeiten

Die Injektionszeiten für Morphin lagen zwischen 17 und 47 Sekunden,
für Fentanyl zwischen 8 und 28 Sekunden.

Pentazocin wurde wegen seiner exzitatorischen Eigenschaft extrem langsam, zwischen 71 und 116

Sekunden injiziert, um das Auftreten zerebraler Krampfanfälle oder kardialer Komplikationen zu vermeiden.

5. Versuchsgruppen

Versuchsgruppe A
Zur Untersuchung der morphinsynergistischen Eigenschaft des Fentanyl wurden das 1. Versuchstier am 2.5.74, das 2. und 3. am 6.5.74 und das 4. Versuchstier am 8.5.74 jeweils
a) im Leerversuch
b) nach der Morphinapplikation und
c) nach der zusätzlichen Gabe von Fentanyl
elektroenzephalographisch abgeleitet.

Versuchsgruppe B
Zur Untersuchung der morphinantagonistischen Wirkung des Pentazocin wurden den gleichen Tieren Morphin und nach 5 Minuten Pentazocin injiziert. Die EEG-Ableitungen wurden für das 1. Versuchstier am 8.5.74 und für die übrigen drei Versuchstiere am 13.5.74 vorgenommen.

I. Versuch
2.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 0,1 mg Fentanyl (Abb. 1)

Im Leerversuch stellt sich eine amplitudenschwache, mittelschnelle ϑ-Grundaktivität von überwiegend 5/sec. mit einigen eingestreuten δ-Gruppen dar. Die Amplituden der ϑ-Wellen sind stärkeren Spannungsschwankungen bis zu einer oberen Grenze von 200 µV unterworfen. Das Leistungsspektrum läßt im Frequenzbereich 5 Hz eine flache Erhebung erkennen.

20 mg Morphin werden in 35 Sekunden intravenös appliziert. Bereits 9 Sekdunden nach Injektionsbeginn wird der Kurvenverlauf unregelmäßiger, es treten die ersten amplitudenhohen δ-Wellen als Ausdruck der morphineigenen dämpfenden Wirkung in Erscheinung, 20 Sekunden später wird eine typische β-Spindel registriert. Nach insgesamt einer Minute ist das Morphin-Muster voll ausgeprägt: Spannungsstarke δ-Wellen zwischen 1 und 3/sec. und eingestreute ϑ-Elemente werden häufig von schnelleren Wellen aus dem β-Bereich zum Teil spindelartig überlagert. Die Amplituden liegen zwischen 160 und 800 µV. Im Leistungsspektrum kommt es zu einem starken Anstieg im δ-Bereich; die ϑ-Aktivität nimmt, erkennbar an dem ungleich kleineren Gipfel, weit weniger zu. α- und β-Frequenzen treten etwas vermehrt auf. In der Schmierkurve erscheinen 25 Sekunden post injectionem hohe, dicht gedrängte Ausschläge.

Nach fast vier Minuten wird die durchgehend intensive δ-Tätigkeit wiederholt von zunehmend längeren, flachen und frequenzschnelleren Strecken unterbrochen; der morphinbedingte Dämpfungseffekt beginnt etwas nachzulassen.
Die δ-Gipfel im Leistungsspektrum verlieren an Höhe, die Schmierkurve zeigt eine Auflockerung in ihrer Dichte.
Fünf Minuten nach der Morphingabe werden 0,1 mg Fentanyl intravenös appliziert, die Injektionsdauer beträgt 19 Sekunden. Während im Elektroenzephalogramm lediglich eine Zunahme der Spannung bis zu einem oberen Grenzwert von 950 µV deutlich wird, zeigt das Leistungsspektrum den additiven Dämpfungseffekt des Fentanyls in einem steilen, sehr hohen δ-Gipfel. Die schnelleren Frequenzen erfahren im Vergleich zum Morphinmuster keine weitere Zunahme. Die Schmierkurve weist zwei Minuten post injectionem die höchste Dichte auf; sieben Minuten später kommt es zur Auflockerung der δ-Tätigkeit; die Fentanylwirkung verliert an Intensität.

EEG

AF-Spektrum

Schmierkurve

II. Versuch
6.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 0,1 mg Fentanyl (Abb. 2)

EG

Im Leerversuch beherrscht eine kontinuierliche ϑ-Aktivität zwischen 4 und 5/sec. das Kurvenbild; langsamere Elemente aus dem δ-Bereich um 2 - 3/sec. sowie schnellere ϑ-Frequenzen werden selten registriert. Die Amplituden bewegen sich meist zwischen 30 und 60 µV und erreichen vereinzelt eine Spannung von 90 µV; nur einmal werden 140 µV

F-Spektrum

gemessen. Das Leistungsspektrum zeigt bei 4 - 5 Hz sowie bei 2 - 3 Hz kleine Erhebungen.

20 mg Morphin werden mit einer Injektionsdauer von 28 Sekunden intravenös appliziert. 20 Sekunden

EG

nach Injektionsbeginn macht sich der morphineigene Dämpfungseffekt in hohen 3/sec.-Wellen bemerkbar; wenige Sekunden später werden Spindelaktivitäten mit Frequenzen von 9 und 15/sec. registriert. 40 Sekunden post injectionem wird der Kurvenverlauf von δ-Wellen zwischen 1,5 und 3/sec. sowie eingestreuten ϑ-Elementen mit reichlicher Spindelproduktion geprägt. Die Spannungsschwankungen bewegen sich überwiegend zwischen 60 und 200 µV, nur selten werden Amplituden von 260 µV erreicht.

F-Spektrum

Im Leistungsspektrum entstehen ein rasch ansteigender, hoher Gipfel im δ-Band und eine weit kleinere Erhebung im ϑ-Bereich. Auffällig ist außerdem die sehr lebhafte α- und β-Produktion.

Schmier-kurve

Die Schmierkurve läßt deutlich erkennen, daß der voll ausgeprägte Morphineffekt 40 Sekunden nach Injektionsbeginn einsetzt.

EEG

Fünf Minuten nach der Morphingabe werden 0,1 mg Fentanyl intravenös appliziert; die Injektionsdauer beträgt 14 Sekunden. 20 Sekunden post injectionem wird eine verstärkte δ-ϑ-Aktivität erkennbar, die Amplituden gewinnen an Höhe, vereinzelt sind Spannungen über 300 µV zu messen; weiterhin besteht eine starke Spindeltätigkeit, die überwiegend dem Frequenzbereich 9 Hz und 15 Hz zuzuordnen ist. Im AF-Spektrum entspricht

AF-Spektrum

dem zusätzlichen Dämpfungseffekt des Fentanyls das hohe, die morphinbedingten Erhebungen weit überragende "Gebirge" im δ-Bereich.
Die schnelleren Frequenzen haben nicht deutlich zugenommen. Der Schmierkurve ist zu entnehmen,

Schmier-kurve

daß die Fentanylwirkung 8,5 Minuten post injectionem einen abrupten Abbruch findet und gegen Versuchsende zwei Minuten später nochmals ihre dämpfende Eigenschaft entfaltet.

III. Versuch
6.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 0,1 mg Fentanyl (Abb. 3)

EEG

Zu Beginn des Leerversuches zeigt das EEG eine von α- und seltener β-Frequenzen überlagerte δ-ϑ-Aktivität mit eingestreuten, hohen sinusuidalen 4/sec.-Gruppen; es werden Spannungen bis zu einer oberen Grenze von 500 µV gemessen. Diese langsamen Kurvenelemente führen im AF-Spektrum zu einer kleinen Erhebung im entsprechenden Frequenzbereich. Gegen Ende des Leerversuches beruhigt sich das Kurvenbild und es überwiegen längere Strecken einer flachen uneinheitlichen ϑ-Tätigkeit mit Amplituden zwischen 20 und 60 µV.

AF-Spektrum

20 mg Morphin werden innerhalb von 17 Sekunden intravenös appliziert. Elf Sekunden nach Injektionsbeginn erscheinen hohe sinusuidale 2/sec.-Wellen, deren Amplituden zeitweilig 500 µV erreichen.
Im weiteren Kurvenverlauf herrschen spannungslabile δ-Wellen vor. Häufig eingestreute spannungsaktive ϑ-Potentiale und überlagernde β-Spindeln vervollständigen das Bild. Die ausgeprägte δ-Aktivierung des Morphins wird ebenso im AF-Spektrum wie in der Schmierkurve deutlich. Die kleineren Erhebungen rechts neben dem δ-Gipfel weisen auf die vermehrte ϑ-, α- und β-Tätigkeit hin.
Fünf Minuten nach der Morphininjektion werden 0,1 mg

EEG

AF-Spektrum

Schmier-
kurve

Fentanyl innerhalb von acht Sekunden intravenös appliziert. Zehn Sekunden post injectionem erfährt

EEG

der Kurvenverlauf eine deutlich sichtbare Frequenzverlangsamung und Spannungsaktivierung. Es werden jetzt Spannungen bis zu 700 µV gemessen. Der starke additive Dämpfungseffekt des Fentanyls bewirkt im

AF-Spektrum

AF-Spektrum einen extrem steilen und hohen Anstieg im δ-Bereich, die übrigen Frequenzen werden nur

Schmier-kurve

gering verstärkt. Auch die Schmierkurve zeigt, daß die Fentanylwirkung bis zum Versuchsende zehn Minuten post injectionem kaum an Intensität verloren hat.

IV. Versuch
8.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 0,1 mg Fentanyl (Abb. 4)

EG

Im Leerversuch stellt sich eine sehr flache, unregelmäßige α-ϑ-Aktivität mit einigen eingestreuten 2 - 3/sec.-Wellen dar. Die Amplituden liegen meist unter 60 µV; die höchste Spannungsdifferenz wird mit 150 µV bestimmt. Ein einziges mal wird eine β-Spindel von 15/sec. registriert.

F-Spektrum

Im AF-Spektrum sind nur diskrete Erhebungen zu sehen.

In 18 Sekunden werden 20 mg Morphin intravenös injiziert. Acht Sekunden post injectionem wird

EG

der morphineigene Dämpfungseffekt elektroenzephalographisch registrierbar. Es erscheinen kontinuierlich zunehmend spannungsaktive, langsame Wellenelemente, die von schnelleren Frequenzen mit reichlicher Spindelbildung überlagert werden. Vereinzelt werden Spannungen von 700 µV erreicht.

F-Spektrum

Dem δ-Gipfel im AF-Spektrum schließt sich ein weit kleinerer im ϑ-Band an. Die nach rechts auslaufenden Erhebungen weisen auf die Zunahme der α- und

hmier-
urve

β-Frequenzen hin. AF-Spektrum und Schmierkurve zeigen eine Auflockerung der morphinbedingten δ-Tätigkeit wenige Minuten nach der Applikation.

Fünf Minuten nach der Morphingabe werden 0,1 mg Fentanyl in 28 Sekunden intravenös appliziert.

Fentanyl führt zu einer erneuten δ-Aktivierung, die sich nach einer Minute andeutet und nach drei Minuten ihr Maximum erreicht hat. Die obere Spannungsgrenze liegt jetzt bei 800 μV.

AF-Spektrum

Ablesbar an den wenig unterschiedlichen Gipfelhöhen im AF-Spektrum, bewirkt Fentanyl in diesem Versuch eine nur mäßige Verstärkung des Morphineffektes. Die schnelleren Frequenzen werden nicht sichtbar beeinträchtigt. Wie die Schmierkurve zeigt, ist die dämpfende Fentanylwirkung sechs Minuten post injectionem praktisch beendet.

Schmierkurve

V. Versuch
8.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 20 mg Pentazocin (Abb. 5-7)

EG

Im Leerversuch wechseln Strecken einer flachen, unregelmäßigen ϑ-Tätigkeit (10 - 60 µV) mit Serien recht spannungslabiler δ-Wellen ab, deren Amplituden selten 200 µV übersteigen, jedoch vereinzelt eine

F-Spektrum

Spannung von 350 µV erreichen. Das AF-Spektrum zeigt im langsamen Frequenzbereich flache Erhebungen. Wiederholt werden Spindelaktivitäten mit Frequenzen zwischen 12 und 15 Hz registriert.

20 mg Morphin werden in 19 Sekunden intravenös

EG

appliziert. 15 Sekunden post injectionem wird der morphineigene Dämpfungseffekt elektroenzephalographisch sichtbar. Es erscheinen hohe δ-Wellen, außerdem wird die δ-Tätigkeit deutlich verstärkt und es kommt zur lebhaften Spindelbildung (12-15/sec.).

F-Spektrum

Die ungleich stärkere δ-Aktivierung wird im AF-Spektrum in dem linksseitigen hohen Gipfel klar erkennbar. α- und β-Wellen nehmen nur gering zu. Die Spannungsamplituden überschreiten nur vereinzelt einen oberen Wert von 650 µV.

Fünf Minuten nach der Morphininjektion werden in 71 Sekunden 20 mg Pentazocin intravenös appliziert. Die sehr lange Injektionsdauer ist zur Vermeidung zu starker Exzitationen mit Krampfanfällen unbedingt erforderlich.

EEG

AF-Spektrum

Schmier-
kurve

Unmittelbar nach Injektionsende erlischt das Morphinmuster und es erscheint eine dem Leerversuch ähnliche flache, unregelmäßige ϑ-Tätigkeit. Der prompte exzitatorische Pentazocineffekt wird in der Schmierkurve gleichermaßen wie im AF-Spektrum verdeutlicht. Ebenso unterdrückt Pentazocin die mittels Morphin provozierten α- und β-Frequenzen. Im weiteren Verlauf nimmt die δ- und ϑ-Aktivität als Ausdruck der pentazocineigenen sekundären Dämpfung wieder zu. Im Vergleich zum Morphin-EEG überwiegen jetzt δ-Elemente zwischen 2 und 3/sec.; die eindeutig schwächeren Amplituden überschreiten fast nie 400 µV.

VI. Versuch
13.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 20 mg Pentazocin (Abb. 8)

Im Leerversuch wird eine recht regelmäßige θ-Aktivität um 4/sec. mit Spannungen zwischen 20 und 50 µV registriert, im AF-Spektrum entsteht eine flache Hügelkette bei 4/sec. Langsamere Wellen mit Amplituden um 100 µV treten ganz selten in Erscheinung (2-3/sec.). Nur vereinzelt kommt es zu Spindelbildungen.

20 mg Morphin werden innerhalb von 31 Sekunden intravenös injiziert; wenige Sekunden später baut sich das Morphinmuster auf. Die Amplituden der langsameren Elemente überschreiten selten eine Grenze von 200 µV. Im AF-Spektrum erscheint ein steiler, hoher Gipfel im δ-Band. Auffallend ist neben der deutlichen δ- und θ-Aktivierung eine erhebliche Betonung der schnelleren Frequenzen.

Fünf Minuten nach der Morphininjektion werden 20 mg Pentazocin in 73 Sekunden intravenös appliziert. Wenige Sekunden nach Injektionsbeginn erlischt die morphinbedingte δ-Aktivität; ebenso werden die übrigen zuvor provozierten Frequenzen unterdrückt. 50 Sekunden post injectionem wird am Versuchstier ein generalisierter Krampfanfall beobachtet, das EEG zeigt Polyspikes und Spike-Wave-Muster. Das AF-Spektrum zeigt einen extrem hohen Gipfel.

160 Sekunden später kommt es zu einem zweiten generalisierten Krampfanfall mit entsprechendem EEG-Muster und einer hohen Zacke im Leistungsspektrum. Die Krämpfe sind der exzitatorischen Eigenschaft des Pentazocins zuzuschreiben und wegen der kleinen Volumenverhältnisse beim Kaninchen trotz sehr langsamer Injektion leicht auszulösen. Gegen Versuchsende nimmt die δ-ϑ-Tätigkeit mit Amplituden bis zu 150 µV als Zeichen der einsetzenden sekundären Dämpfung des Pentazocins wieder zu; im AF-Spektrum entstehen Erhebungen im entsprechenden Frequenzbereich.

Schmierkurve

Die Schmierkurve veranschaulicht am besten, daß der desynchronisierende Pentazocineffekt kurz nach Injektionsbeginn einsetzt und fast eine Minute anhält. Deutlich sind auch die hohen Potentiale der Krampfphase zu erkennen sowie die pentazocineigene sekundäre Dämpfung bis zum Versuchsende.

VII. Versuch
13.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 20 mg Pentazocin (Abb. 9)

EG

Im Leerversuch wird eine flache (20 - 40 µV) unregelmäßige ϑ-Aktivität häufig von sehr spannungslabilen 2 - 3/sec.-δ- und 4/sec.-ϑ-Wellen unterbrochen. Die Amplituden überschreiten nur selten einen oberen Grenzwert von 230 µV und

F-Spektrum

erreichen im Maximum 420 µV. Das AF-Spektrum läßt kleinere Erhebungen im langsameren Frequenzbereich erkennen.

20 mg Morphin werden in 47 Sekunden intravenös appliziert. 15 Sekunden post injectionem ist das Morphinmuster mit hohen synchronen (bis zu 750 µV) Wellen voll ausgeprägt. Die massive δ-Aktivierung

F-Spektrum

führt im AF-Spektrum zu hohen Gipfeln; die ϑ-Tätigkeit wird sichtbar geringer verstärkt; die α- und β-Frequenzen haben im Vergleich zum Leerversuch etwas zugenommen.

Fünf Minuten nach der Morphininjektion werden 20 mg Pentazocin intravenös in 92 Sekunden

EG

appliziert. 60 Sekunden nach Injektionsbeginn wird keine δ-Tätigkeit mehr registriert. Pentazocin hat die Morphindämpfung aufgehoben. Der prompte desynchronisierende Pentazocineffekt

chmier-
urve

wird in der Schmierkurve am deutlichsten. Das AF-Spektrum weist darüberhinaus eine Reduktion

F-Spektrum

der ϑ-, α- und β-Frequenzen nach. 85 Sekunden post injectionem beginnt das Versuchstier zu krampfen;

im EEG erscheinen Polyspikes und später Polyspike-Wave-Muster, im AF-Spektrum Erhebungen im β- und δ-ϑ-Bereich. Nach 30 Sekunden klingt der Krampfanfall ab. Kurze Zeit später wird die "sekundäre Dämpfung" des Pentazocins im erneuten Aufbau der δ-δ-Tätigkeit elektroenzephalographisch sichtbar. Die Amplituden erreichen häufig Spannungen von 300 µV.

Schmierkurve

Die Schmierkurve zeigt, daß der "sekundäre Dämpfungseffekt" des Pentazocin bis zum Versuchsende ausgeprägt bleibt.

VIII. Versuch
13.5.74
Leerversuch, 20 mg Morphin, 20 mg Pentazocin (Abb. 10)

EG

Im Leerversuch ergibt sich ein unregelmäßiges, spannungslabiles Kurvenbild aus überwiegend ϑ- und seltener δ-Elementen sowie überlagernden α- und β-Frequenzen; wiederholt kommt es zur Spindelbildung (14/sec.). Die Amplituden der langsameren Potentiale erreichen zeitweilig Spannungen um 330 µV.

F-Spektrum

Das AF-Spektrum zeigt kleinere Erhebungen im δ-Band.

20 mg Morphin werden in 23 Sekunden intravenös

EG

appliziert. Wenige Sekunden nach Injektionsende setzt elektroenzephalographisch der Dämpfungseffekt

F-Spektrum

recht abrupt ein. Dem AF-Spektrum ist zu entnehmen, daß die δ-Wellen entschieden stärker aktiviert werden als die ϑ-Wellen, und daß die α- und β-Frequenzen ebenfalls eine lebhafte Zunahme erfahren. Im EEG werden Amplituden bis über 500 µV gemessen.

chmier-
urve

AF-Spektrum und Schmierkurve zeigen gleichermaßen, daß der morphineigene Dämpfungseffekt bis zur Pentazocin-Applikation voll ausgeprägt bleibt.

Fünf Minuten nach der Morphin-Injektion werden 20 mg Pentazocin in 116 Sekunden intravenös appliziert.

EG

42 Sekunden nach Injektionsbeginn ist die δ-Tätigkeit

F-Spektrum

für fast eine Minute blockiert. Wie aus dem AF-Spektrum ersichtlich ist, werden auch die durch Morphin zuvor provozierten schnelleren Frequenzen mit

Pentazocin weitgehend unterdrückt. 20, 145 und 280 Sekunden post injectionem werden generalisierte Krämpfe beobachtet. Das EEG bringt typische Krampfmuster, denen im Leistungsspektrum hohe Gipfel und in den Schmierkurven dichte, amplitudenhohe Spindeln entsprechen.
Bis zum Versuchsende hat Pentazocin seine eigene sekundäre Dämpfung voll entwickelt. Im EEG erscheint ein Gemisch aus δ- und ϑ-Elementen; im AF-Spektrum mittelmäßige Gipfel im entsprechenden Frequenzbereich. In der Schmierkurve kommt die desynchronisierende Pentazocinwirkung am klarsten zur Darstellung, außerdem ist deutlich zu erkennen, daß die sekundäre Pentazocin-Dämpfung bis zum Versuchsende erhalten bleibt.

Zusammenfassung

Leerversuch

EEG

In 7 Versuchen wurde eine mehr oder weniger regelmäßige, flache ϑ-Grund-Aktivität mit eingestreuten 2 - 3/sec.-δ-Wellen elektroenzephalographisch registriert. Eine Ableitung (III) zeigte ein Gemisch aus δ- und ϑ-Elementen, die von schnelleren Frequenzen überlagert wurden, erst gegen Ende des Leerversuches konnte sich eine uneinheitliche ϑ-Tätigkeit durchsetzen. Die Amplituden der ϑ-Frequenzen lagen überwiegend zwischen 20 und 60 µV, die der langsameren Wellen waren weit stärkeren Schwankungen unterworfen, die höchste Spannung wurde mit 500 µV gemessen.
In 4 Ableitungen wurden schon im Leerversuch vereinzelt oder wiederholt Spindelbildungen (15 Hz)

AF-Spektren

registriert. Die AF-Spektren ließen flache Erhebungen im niedrigen Frequenzbereich (0,5 - 4 Hz) erkennen, ein einziges Mal kam es zur Ausbildung eines kleineren ϑ-Gipfels (Abl. III)

Morphin - I. - VIII. Versuch

20 mg Morphin wurde mit Injektionszeiten zwischen 17 und 47 Sekunden im Anschluß an die Leerversuche intravenös appliziert. Frühestens 11 und spätestens 62 Sekunden nach Injektionsbeginn war der elektroenzephalographische Dämpfungseffekt in allen Fällen deutlich ausgeprägt. Die morphinaktivierte, meist sehr spannungslabile δ-ϑ-Tätigkeit erreichte im Maximum Amplituden von 200 - 800 µV.

Die für das Morphin-EEG des Kaninchens typische Spindelbildung von überwiegend 15 Hz war in allen Ableitungen nachweisbar und am ausgeprägtesten bei den Versuchstieren, die schon im Leerversuch zu Spindelaktivitäten neigten.

AF-Spektren

Beim Vergleich der AF-Spektren führte Morphin im VII. Versuch zum stärksten elektroenzephalographischen Dämpfungseffekt, während in der VIII. Ableitung eine annähernd gleich starke Wirkung erzielt wurde. Im I. und II. Versuch war die morphinbedingte δ-Aktivierung relativ gering ausgeprägt, die übrigen 4 Spektren ließen einen mittelmäßigen Morphineffekt erkennen. Eine im Vergleich zur δ-Aktivierung weit geringere Zunahme der ϑ-Tätigkeit war in allen 8 AF-Spektren nachweisbar, außerdem zeigten alle Leistungsspektren eine durch Morphin verstärkte α-β-Produktion, die am lebhaftesten im II. Versuch zum Ausdruck kam.

Schmierkurven

Die Wirkungsdauer des Morphins ließ sich anhand der EEG-Schmierkurven am besten kontrollieren. Im IV. Versuch war nach anfänglich starker δ-Aktivierung bereits 3 Minuten post injectionem eine Auflockerung des elektroenzephalographischen Morphineffektes zu sehen, ansonsten blieb die Wirkungsintensität während der 5 Minuten bis zur 2. Injektion immer ziemlich konstant.

Fentanyl I. - IV. Versuch

0,1 mg Fentanyl wurde 5 Minuten nach der Morphininjektion in 8 bis 28 Sekunden intravenös appliziert. Der additive Dämpfungseffekt des Fentanyls machte sich in allen Ableitungen durch eine Zunahme der langsameren Wellen und der Spannungsamplituden elektroenzephalographisch bemerkbar. Die Spannungsmaxima lagen jetzt zwischen 300 und 950 µV.
Der Beginn des morphinsynergistischen Fentanyleffektes ließ sich zeitlich nicht präzise festlegen, spätestens 2 Minuten post injectionem war er jedoch in jedem Falle in der Schmierkurve nachweisbar.
In allen 4 AF-Spektren kamen die additiven Dämpfungseigenschaften von Morphin und Fentanyl klar zum Ausdruck. Der stärkste Fentanyleffekt stellte sich in den Spektren der I. und III. Ableitung dar. Während des IV. Versuches führte Fentanyl zu einer nur mäßigen Aktivierung der schon im Abklingen begriffenen δ-Tätigkeit. Im II. Versuch zeigte Fentanyl eine mittelmäßige Dämpfungsintensität.

Über die Wirkungsdauer des Fentanyls gaben die Schmierkurven Aufschluß: In einem Falle (Versuch IV) war die Fentanylwirkung 6 Minuten post injectionem praktisch beendet, während des I. und II. Versuches hielt sie insgesamt 9 bzw. 8,5 Minuten an, und im III. Versuch war die δ-Aktivierung noch bei Versuchsende 10 Minuten nach der Fentanylinjektion in kaum verminderter Intensität nachweisbar.

AF-Spektren Die ϑ-Aktivitäten erfuhren in keinem Falle eine relevante Zunahme, die α- und β-Frequenzen wurden nur im III. Versuch gering verstärkt.

Pentazocin V. - VIII. Versuch

20 mg Pentazocin wurden 5 Minuten nach der Morphininjektion in 71 bis 116 Sekunden langsam intravenös appliziert. In jedem Falle setzte der die morphinbedingte δ-Aktivität blockierende Pentazocineffekt
EEG sehr abrupt ein, frühestens 5 Sekunden und spätestens 71 Sekunden nach Injektionsbeginn. Die δ-Blockade war immer, zumindest über Strecken von mehreren Sekunden vollständig und dauerte in 3 Fällen nicht länger als 1 Minute und einmal 2,5 Minuten. Gleichzeitig wurden die morphinprovozierten schnelleren Frequenzen unterdrückt.
Die pentazocineigene sekundäre Dämpfung war bei allen 4 Versuchen gegen Ableitungsende nachweisbar.
Bei 3 Versuchstieren führte die exzitatorische Eigenschaft des Pentazocins zu generalisierten Krampfanfällen mit typischen EEG-Mustern und hohen Ausschlägen in den AF-Spektren. Aufgrund dieser
AF-Spektren Veränderungen war die δ-blockierende Wirkung des Pentazocins nur im Leistungsspektrum zum V. Versuch klar erkennbar, weniger deutlich wurde die morphinantagonistische Eigenschaft im VII. und VIII. AF-Spektrum dargestellt, im VI. AF-Spektrum kam der Pentazocineffekt am schlechtesten zum Ausdruck.

chmier-
urven

In allen Fällen zeigten jedoch die Schmierkurven ganz eindeutig die morphinhemmende Eigenschaft des Pentazocins.

F-Spektren

Die Blockierung der morphinbedingten ϑ-, α- und β-Frequenzen wurde im V. AF-Spektrum überzeugend dargestellt, der gleiche Pentazocineffekt kam im VII. und VIII. Spektrum weit weniger klar zum Ausdruck, das Leistungsspektrum zur VI. Ableitung ließ ihn kaum noch erkennen.
Die pentazocineigene sekundäre Dämpfung wurde in allen 4 AF-Spektren veranschaulicht und war beim VIII. Versuch am ausgeprägtesten.

chmier-
urven

Die entsprechenden Schmierkurven wiesen die sekundäre Dämpfungseigenschaft bis zum Ende der Ableitungen nach.

Abb. 1

Beispiel der Addition der dämpfenden Eigenschaften von Morphin (20 mg) und Fentanyl (0,1 mg). Morphin verursacht einen starken Anstieg der δ-, ein wenig auch der ϑ-Aktivität in den Leistungsspektren, die durch die Applikation von Fentanyl noch weiter verstärkt wird.

Oben: Leistungsspektren. Analysezeit je 32 Sekunden.
Scale-Faktor 7
M: Morphinapplikation; F: Fentanylapplikation
1. Abszisse: Frequenzbereiche 0,25 - 31,75 Hz.
2. Abszisse: Schräg versetzte Zeitachse.
Ordinate: Quadrate der Amplituden.

Unten: EEG als Schmierkurve, Papiervorschub 22,5 mm/min
Verstärkte Zeitschreibung markiert die Injektion
zeiten.

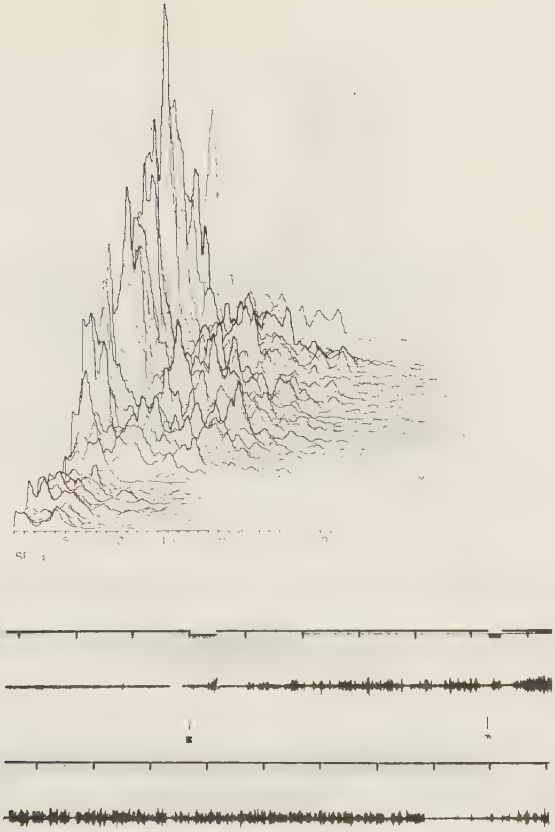

Abb. 2

Beispiel der Addition der dämpfenden Eigenschaften von Morphin (20 mg) und Fentanyl (0,1 mg) wie in Abb. 1

Zeichenerklärung siehe Abb. 1 Scale-Faktor 3

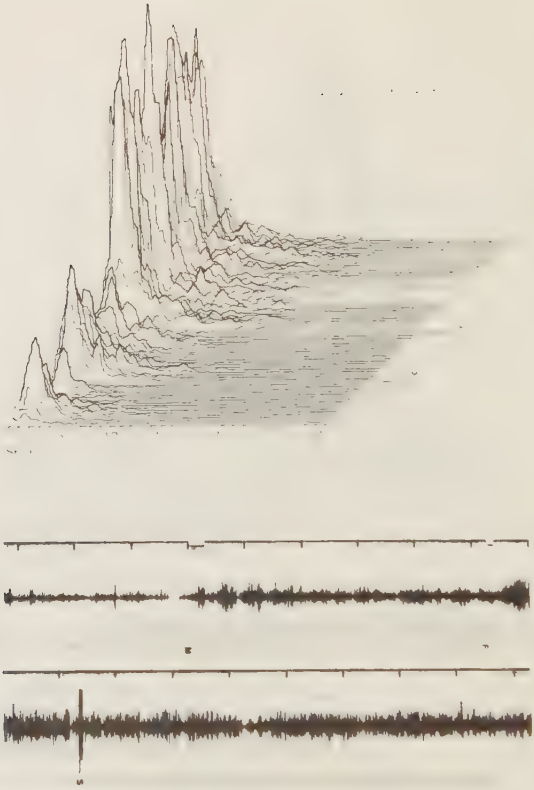

Abb. 3

Beispiel einer massiven Verstärkung der elektroenzephalographischen Dämpfungsphänomene des Morphins durch zusätzliche Applikation von Fentanyl (0,1 mg).

Zeichenerklärung s. Abb. 1 Scale-Faktor 6
S: Störung

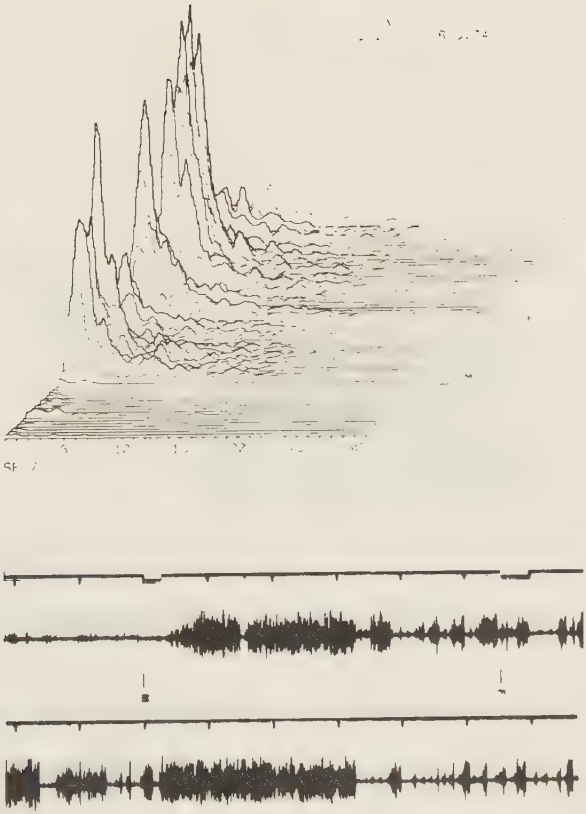

Abb. 4

Mäßige Verstärkung der langsamen Aktivität durch Fentanyl (0,1 mg). In diesem Fall scheint sich die morphinbedingte δ-Tätigkeit schon nach wenigen Minuten stark aufzulockern und wird durch Fentanyl erneut aufgebaut. Die Schmierkurve zeigt, daß auch die Fentanylaktivität schnell wieder aufgelockert und nach etwa 6 Minuten praktisch beendet wird.

Zeichenerklärung siehe Abb. 1 Scale-Faktor 7

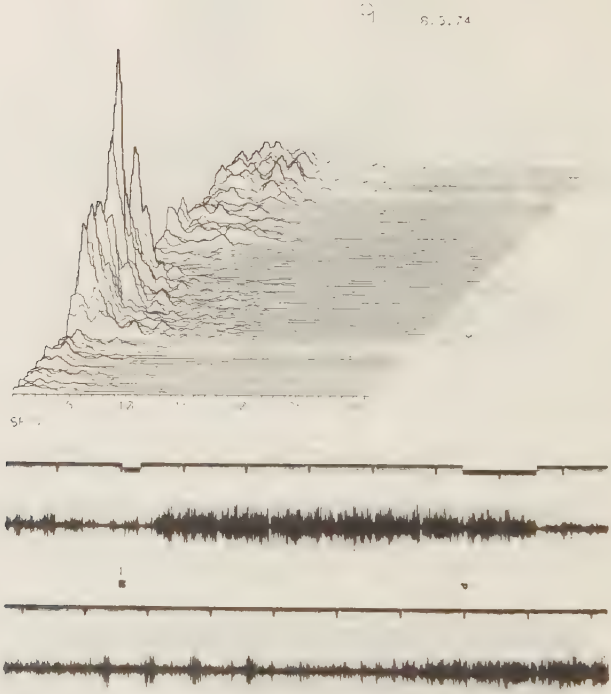

Abb. 5

Beispiel der Aufhebung der dämpfenden Morphin-Eigenschaften (20 mg) durch Applikation von 20 mg Pentazocin. Die Auslöschung der δ-Tätigkeit ist sowohl in den Leistungsspektren, als auch in der Schmierkurve deutlich. Gegen Ende beider Darstellungen zeichnet sich au erdem der sekundäre Dämpfungseffekt des Pentazocin ab. (Siehe Zunahme der δ- und θ-Gipfel in den Leistungss ektren und der Amplitude in der Schmierkurve gegen Ende der Darstellung).

Zeichenerklärung siehe Abb. 1 Scale-Faktor 7
P: Pentazocinapplikation

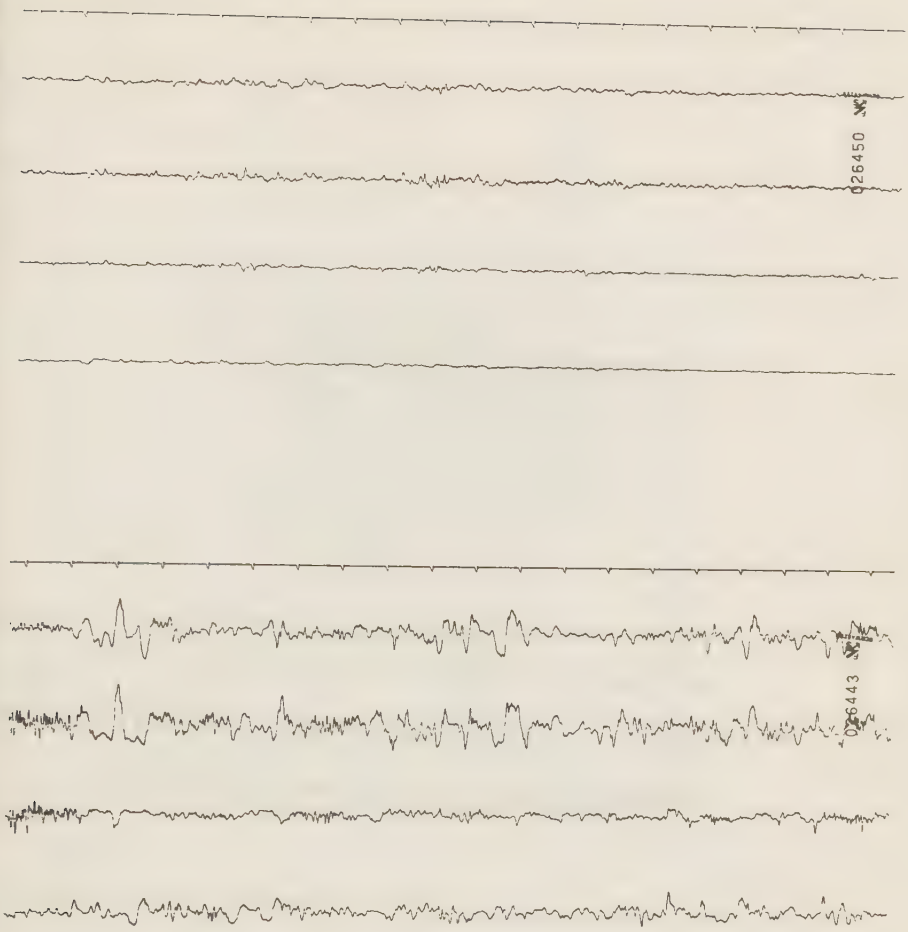

Abb. 6

oben: Normales Kaninchen-EEG
unten: 80 Sekunden nach der Morphin-Applikation erscheinen hohe, synchrone δ-Wellen sowie für das Kaninchen-EEG typische β-Spindeln.

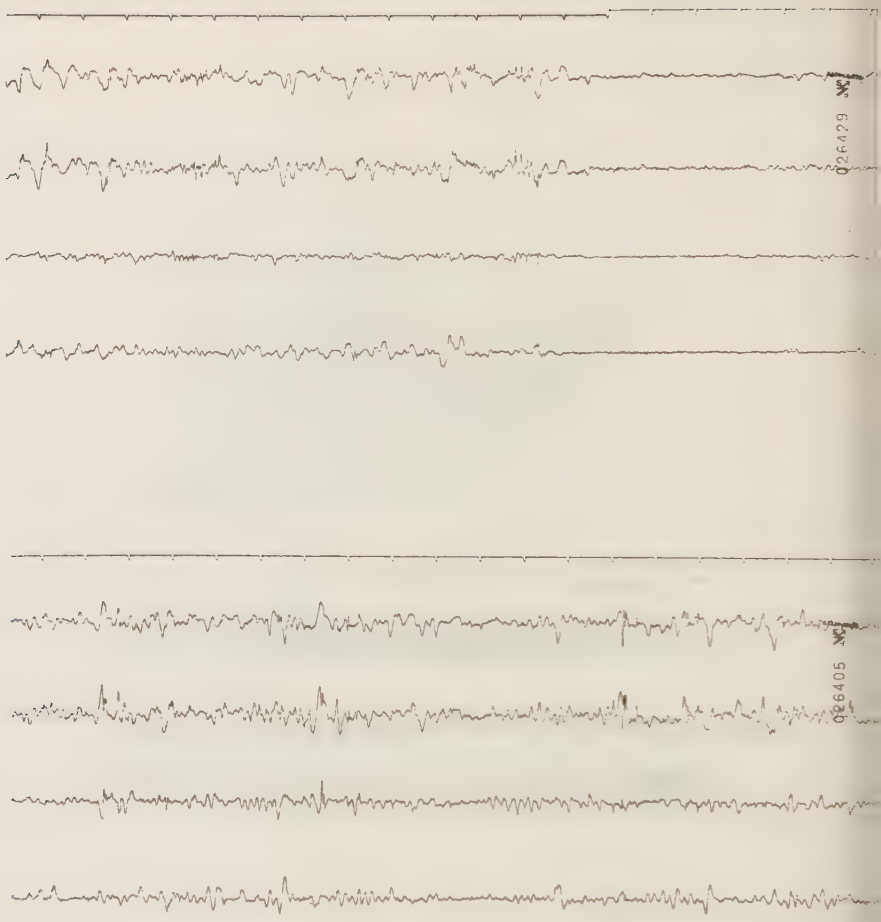

Abb. 7

oben: Unmittelbar nach Beendigung der Pentazocin-injektion zeigt sich der desynchronisierende Effekt in dem abrupten Abbruch der δ-Aktivität.

unten: Fast acht Minuten später werden erneut δ-Wellen als Hinweis auf die pentazocineigene, sekundäre Dämpfung erkennbar.

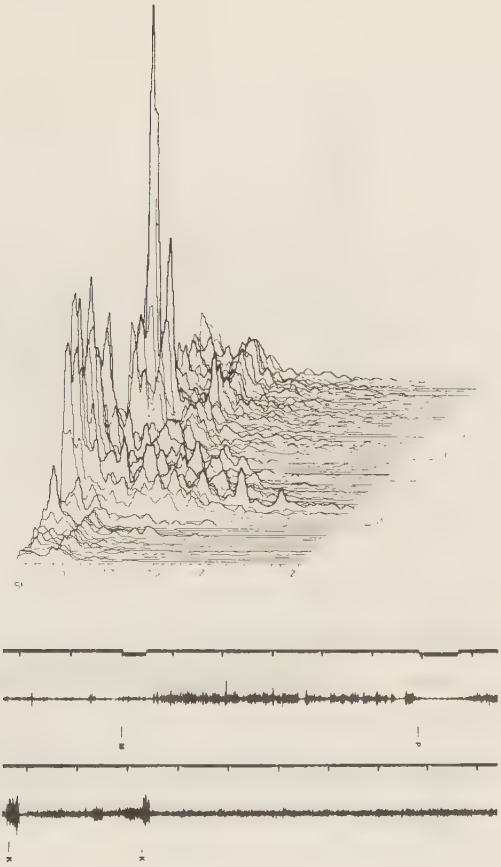

Abb. 8

Beispiel der Aufhebung der dämpfenden Morphineigenschaften (20 mg) durch 20 mg Pentazocin. Die hohe Leistung unter Pentazocin ist Folge generalisierter Krampfanfälle, die durch die exzitatorischen Eigenschaften des Pentazocin bedingt und wegen der kleinen Volumenverhältnisse bei Kaninchen leicht auszulösen sind.

Zeichenerklärung siehe Abb. 1 Scale-Faktor 3
K: Krampfanfall

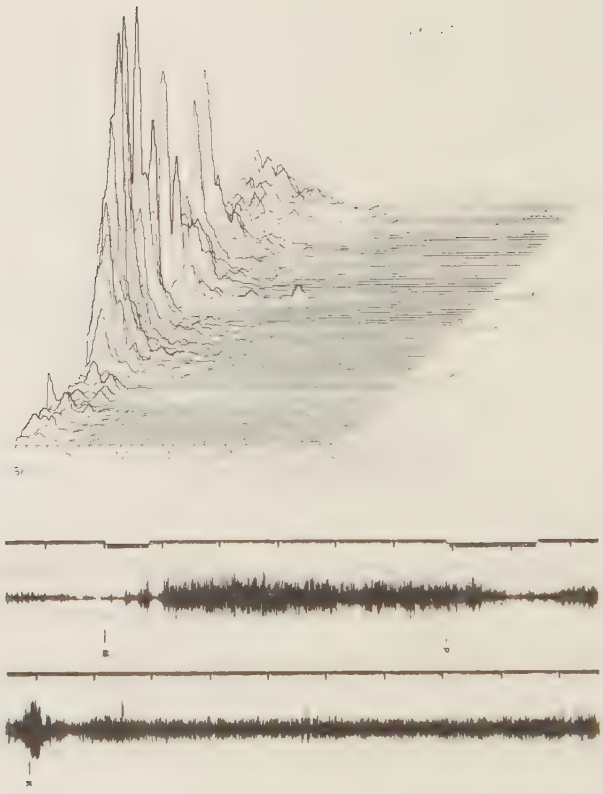

Abb. 9

Weiteres Beispiel der Unterdrückung der morphinbedingten Dämpfungsphänomene durch 20 mg Pentazocin. Auch hier hohe Leistungsgipfel infolge von Krampfanfällen und danach schneller Aufbau der "sekundären Dämpfung" des Pentazocin.

Zeichenerklärung siehe Abb. 1 Scale-Faktor 7
P: Pentazocinapplikation
K: Krampfanfall

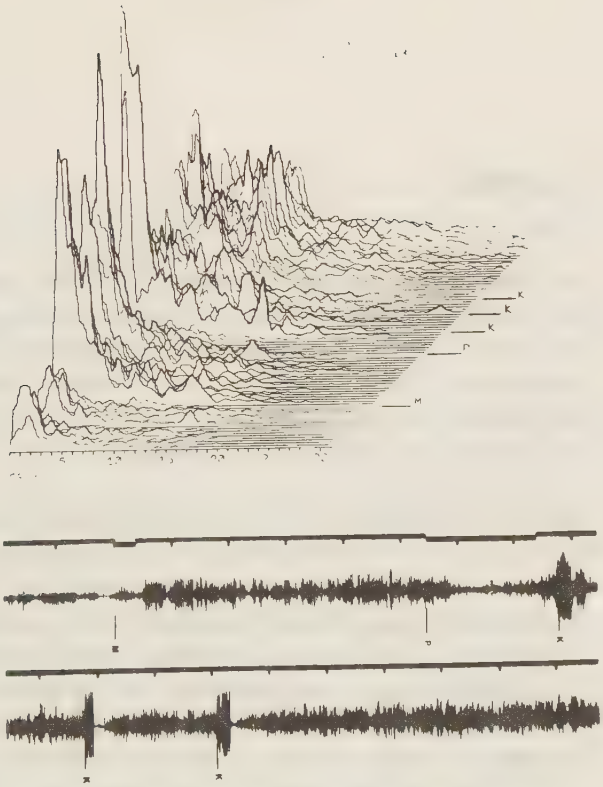

Abb. 10

Blockierung des dämpfenden Morphineffektes durch 20 mg Pentazocin in Form einer völligen Desynchronisation über etwa eine Minute (siehe Schmierkurve). Danach Aufbau des sekundären Dämpfungseffektes des Pentazocin.

Zeichenerklärung siehe Abb. 1 Scale-Faktor 5
P: Pentazocinapplikation
K: Krampfanfall

Schlußwort

Die dämpfenden Eigenschaften der Opioide finden wir schon im Namen des Morphins verborgen. Diese schlafanstoßende, traummachende Wirkung hat den Morphin-Derivaten zudem die Bezeichnung "Hypno-analgetika" eingetragen, die sie eindeutig gegen die Gruppe der Analgetika-Antipyretika abgrenzt.

Die schlaffördernde Eigenschaft erklären wir heute durch die enge Nachbarschaft der Kerngebiete der Schmerz-Identifikation im Zentralnervensystem, insbesondere des Nucleus limitans zur mesenzephalen Retikularis, das unseren Wachtonus reguliert. Eine Dämpfung bzw. Ausschaltung des Nucleus limitans führt ganz offensichtlich nicht nur zu einer Analgesie, sondern auch zu einer Dämpfung im retikulären System, also im extremen Fall - wie bei dem starken Analgetikum Fentanyl - zum Schlaf.

Den Retikularis-Effekt können wir deutlich im EEG demonstrieren, ebenso wie seine Aufhebung durch Morphinantagonisten. Die Morphinantagonisten selbst haben keine nennenswerte analgetische oder elektro-enzephalographische Wirkung. Erst mit dem Pentazocin kam ein Hypno-Analgetikum auf den Markt, das neben morphinantagonistischen Eigenschaften auch erhebliche analgetische Effekte besitzt.

Es weist im übrigen - im Gegensatz zu den anderen Morphin-Derivaten - wesentlich stärkere exzitatorische Phänomene auf. Im EEG bewirkt Pentazocin somit primär einen Weckeffekt mit Desynchronisation und eigentlich erst sekundär auch eine gewisse Dämpfung.

Theoretisch müßten sich die dämpfenden Eigenschaften der Morphin-Derivate addieren, wenn man zwei oder mehrere dieser Substanzen nacheinander appliziert. Nur Pentazocin sollte keinen Additionseffekt aufweisen.

Dies sollte in einem Modellversuch am Kaninchen dargestellt und nachgewiesen werden.

Diskussion

20 mg Morphin verursachen am Kaninchengehirn deutliche elektroenzephalographische Dämpfungseffekte, die sich in einer mehr oder minder ausgeprägten δ-Aktivierung darstellen. Die dämpfende Wirkung wird spätestens eine Minute nach der intravenösen Applikation klar erkennbar und erfährt im allgemeinen innerhalb der folgenden fünf Minuten, die diese Versuchsphase beanspruchte, keinen Intensitätsverlust.
Mit 0,1 mg Fentanyl, intravenös injiziert, gelingt es, die morphineigene δ-Aktivierung in jedem Falle zu verstärken. Der additive Dämpfungseffekt kann bei gleichem Dosierungsverhältnis unterschiedliche Ausmaße erreichen und ist teilweise extrem stark ausgeprägt. Er tritt nicht immer abrupt ein und benötigt unter Umständen bis zu zwei Minuten für seinen eindeutigen Nachweis.
Während 0,1 mg Fentanyl allein appliziert im allgemeinen nach zehn Minuten spontan seine Wirkung verliert (13), scheint sein morphinadditiver Effekt von einer recht inkonstanten Dauer zu sein. Am schnellsten verlor Fentanyl seine Wirkung bei dem Versuchstier, das auch unter Morphin die kürzeste Dämpfungsreaktion zeigte. Seine längste Wirkung entsprach einem zeitlich ebenfalls recht stabilen Effekt in der Morphinphase des Versuches.

Hinweise auf eine morphinantagonistische, d.h. aktivierende Wirkung des Fentanyls ergaben sich nicht.

20 mg Pentazocin löschen den morphinbedingten Dämpfungseffekt am Kaninchengehirn abrupt aus. Ähnlich, wie Pentazocin die dämpfende Fentanyl-Wirkung in genügend hoher Dosierung aufhebt (7, 15, 17, 18), erfährt auch das morphinveränderte Kaninchen-EEG durch die intravenöse Pentazocin-Injektion eine deutliche exzitatorische Desynchronisation, die mindestens eine Minute lang vollständig ist und teilweise sogar über die Ausgangslage hinausgeht. Die morphinantagonistische Pentazocin-Wirkung wird somit überzeugend dargestellt.

Die sekundäre Dämpfung des Pentazocins, wie sie bereits nach der Fentanyl-Blockade beobachtet wurde (18), zeigt sich auch nach Löschung des Morphineffektes in Form einer erneuten, jetzt mäßigeren Aktivierung im δ-θ-Bereich. Die Intensität der inhibitorischen Wirkung liegt jedoch unter der des Fentanyls und Morphins.

Zusammenfassung

An vier Kaninchen wurden die ergonistischen und die antagonistischen Eigenschaften des Morphin, Fentanyl und Pentazocin im EEG untersucht. Verwandt wurden EEG-Routine-Ableitungen sowie serielle Powerspektren.

20 mg Morphin intravenös verursachen beim Kaninchen einen Dämpfungseffekt, der sich elektroenzephalographisch in einer Aktivierung langsamerer Wellen bemerkbar macht. Die zusätzliche intravenöse Applikation von 0,1 mg Fentanyl verstärkt diese δ-ϑ-Aktivierung deutlich. Morphin und Fentanyl addieren demnach ihre dämpfenden Eigenschaften.

20 mg Pentazocin intravenös löschen dagegen die morphinbedingten Dämpfungserscheinungen aus. Die δ-ϑ-Aktivierung wird abrupt von einer Desynchronisation abgelöst.

Neben der morphinantagonistischen Wirkung führt Pentazocin auch zu einer sekundären Dämpfung, die jedoch in ihrer Intensität hinter der des Fentanyls und Morphins zurückbleibt.

Literatur

1 CHAMBERS, C.D., J.A. INCIARDI, R.C. STEPHENS: Hlth. Serv. Mental Hlth. Admin. Rep. 86, (1971).

2 v. CLARMANN, M.: Der Drogennotfall als diagnostisches und therapeutisches Problem. In: Drogen- und Rauschmittelmißbrauch, Bedingungen, Vorbeugung und Behandlung, S.93. Hamm: Hoheneck-Verlag 1972.

3 DE CASTRO, J., P. MUNDELER: Symposium über Neuroleptanalgesie, S. 31, Sept. 1962.

4 EDDY, N.B.: J. Amer. Osteopath. Ass. 63 (1964)

5 HAAS, J., ST. KUBICKI, R. STÖLZEL: Der postrotatorische Nystagmus im Tierversuch. II. Prüfung dämpfender und erregender Einflüsse von Hypnoanalgetika (Fentanyl und Pentazocin). Z. EEG-EMG 4, (1973).

6 HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxologie, S. 794, VEB Georg Thieme Leipzig 1973.

7 HOFFMEISTER, F.: Untersuchungen über die analgetischen, morphin-antagonistischen und morphinartigen Wirkungen von Morphin-antagonisten an normalen und morphinabhängigen Tieren.
In: Pharmakopsychiat. 1, (1968).

8 JANSSEN, P.: Zur Frage des Abbaus von Fentanyl.
In: Z. f. Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Band 9, S. 16-17.

9 KRIPKE and HECHTMAN: Nitrous Oxide of Pentazocine
Addiction and for intractable Pain,
Report of Case, S. 522
In: J. Anaesthesia and Analgesia, Vol. 51,
Jul. Aug. 1972.

10 KUBICKI, ST., R. STÖLZEL, J. HAAS:
Exzitatorische und inhibitorische Phänomene
am Zentralnervensystem, verursacht durch Fentanyl.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie,
S. 21. Hrg. W.F. Henschel. F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart - New York, 1972.

11 KUBICKI, ST.: EEG-Veränderungen durch Neuro-
leptanalgesie.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, S. 40.
M. Gemperle, Springer Verlag, 1966.

12 KUBICKI, ST., R. STÖLZEL, J. HAAS:
Auslöschung des Fentanyl-Effektes durch
Pentazocin im EEG und somato-sensorisch
evoziertem Potential.
In: Postoperative Schmerzbekämpfung, S. 105-106.
Hrg. W.F. Henschel, F.K. Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1972.

13 KUBICKI, ST., R. STÖLZEL: The "Narcotic" Component of Fentanyl.
In: Anaesthesie vigile et subvigil, Vol. 1 Tome III, S. 37-44 (1970).

14 KUBICKI, ST., P. ZADECK: EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 9, Neuroleptanalgesie, S. 46-47. Hrg. W.F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

15 KUBICKI, ST., J. HAAS, R. STÖLZEL:
Fortral, synthetisches Morphinderivat mit morphinantagonistischer Komponente.
In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 78. Band, S. 1577-1581.
J.F. Bergmann, München 1972.

16 KUBICKI, ST., M. SCHOPPENHORST, H.J. SACK:
Die Sonderstellung des Pentazocin in der Reihe der Hypnoanalgetika (Opioide) aus elektrophysiologischer Sicht.
In: Pentazocin, ein neuer Weg.
Hrg. G.A. Neuhaus, St. Kubicki, Thieme-Verlag Stuttgart 1975.

17 KUBICKI, ST., M. SCHOPPENHORST:
Die präventive Morphin-antagonistische Wirkung des Pentazocin.
Z. EEG-EMG 5, (1974), S. 172-177.

18 KUBICKI, ST., R. STÖLZEL, E. TILLEY, J. HAAS: The Fentanyl-antagonistic effect of Pentazocin in the light of electroneurophysiological studies. In: Advances in Anaesthesiology and Resuscitation Vo. 1. Medical Press Prag 1972.

19 KUSCHINSKI, G, H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie (S. 161), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

20 MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie, S. 67. Wissenschaftliche Verlags-GmbH Stuttgart, 1973.

21 SCHOPPENHORST, M., ST. KUBICKI, W.F. HENSCHEL: Die NLA-Einleitung (Standardtechnik und methodische Varianten) unter elektroenzephalographischer Kontrolle, S. 12, (im Druck).

22 WENDEL, H.A.: Med. Counterpoint 3, (1971).

Herrn Prof. Dr. St. Kubicki möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für wertvolle Hinweise meinen Dank aussprechen.

Detlef Bartel
1 Berlin 45
Augustastr. 15 b

Berlin 45, am 6.4.1976

Lebenslauf

Am 24.8.1942 wurde ich in Königsberg (Ostpr.) geboren.
1945 siedelte meine Familie nach Berlin über.
1948 Einschulung in die Gritzner-Schule von Berlin-Steglitz.
1954 Wechsel zur 2. Oberschule des Wissenschaftlichen Zweiges von Berlin Steglitz.
7.3.1962 Abitursabschluß an der gleichen Schule.
Herbst 1962 Studiumbeginn an der FU Berlin (Medizin).
31.11.1963 Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der FU Berlin
29.4.1965 Ärztliche Vorprüfung an der FU Berlin.
24.10.1968 Ärztliche Prüfung an der FU Berlin.
1969 10 Monate Medizinalassistentenzeit auf der internen und chirurg. Abteilung des Städt. Humboldt-Krankenhauses und 2 Monate auf der psychiatrisch-neurologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit.
23.1.1970 Aprobation als Arzt.
1.2.1970 bis zum 31.7.1972 Assistenzarzt in der Städt. Karl-Bonhoeffer Nervenklinik.
1.8.1972 bis zum 15.10.1975 neurologische Abteilung des Städt. Wenckebach-Krankenhauses.
12.2.1975 Anerkennung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie.
Mai 1974 Beginn meiner Dissertationsarbeit.
1.4.1975 Eröffnung meiner Facharztpraxis für Neurologie und Psychiatrie in Berlin Schöneberg.

Druck: Schnelldruck Steglitz, 1 Berlin 41,
Berlinickestraße 14-15, Tel.: 791 80 80